



TITLE:

血行動態からみた諸病態下における胃粘膜損傷機序 1.出血性ショックにおける胃粘膜血流変動

AUTHOR(S):

真辺, 忠夫

CITATION:

真辺, 忠夫. 血行動態からみた諸病態下における胃粘膜損傷機序 1.出血性ショックにおける胃粘膜血流変動. 日本外科宝函 1982, 51(4): 583-594

ISSUE DATE:

1982-07-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208960>

RIGHT:

血行動態からみた諸病態下における胃粘膜損傷機序

1. 出血性ショックにおける胃粘膜血流変動

京都大学医学部外科学教室第1講座（指導：戸部隆吉教授）

真 辺 忠 夫

〔原稿受付：昭和57年6月15日〕

Role of Blood Flow in the Development of Gastric Mucosal Iniury Associated with Various Diseases

I. Changes of Gastric Mucosal Blood Flow in Hemorrhagic Shock

TADAO MANABE

The 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. TAKAYOSHI TOBE)

The effects of hemorrhage and blood transfusion on the regional blood flow of the stomach were studied using radioactive microsphere technique in a rabbit shock model. Fifteen minutes after hemorrhage, mucosal blood flow in the esophagus, corpus, antrum and duodenum decreased drastically. The persistent reduction of mucosal blood flow continued until 60 minutes after hemorrhage. In spite of these distribution patterns of mucosal blood flow during hemorrhage, no mucosal injury was seen in any part of the gastric mucosa. One hour after blood reinfusion, the mucosal blood flow in the corpus was increased markedly, and innumerable hemorrhagic erosions appeared in this region. It may be that the striking increase of mucosal blood flow due to blood transfusion caused bleeding from the disrupted mucosa of the corpus. At this time the impaired flow in the esophagus, antrum, and duodenum tended to be improved already. Six hours after blood reinfusion, the bleeding from the mucosal foci in the corpus ceased and the mucosal blood flow returned to almost normal. The levels of serum gastrin decreased at 15 minutes, then appeared to return to normal at 60 minutes and rather increased at 90 minutes after hemorrhage. Reinfusion of blood produced normal to slightly increased gastrin levels.

Thus the higher susceptibility of the corpus to hemorrhagic shock may be due to the greater degree of rapid increase of mucosal blood flow occurring in this portion alone after blood trans-

Key words: Gastric mucosal blood flow, Radioactive microsphere technique, Hemorrhagic shock, Blood transfusion, Serum gastrin.

索引語：胃粘膜血流，Radioactive microsphere 法，出血性ショック，輸血，血中ガストリン。

Present address: The 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

fusion as well as to its higher vulnerability to ischemia in the hemorrhagic period. The changes of serum gastrin may play another role in the development of mucosal injury with relation to the regional blood flow in shock.

はじめに

従来より出血性ショック、急性慢性の肝胆膵疾患あるいは小腸広範切除や腎不全時に胃を中心とした上部消化管粘膜損傷が合併することは広く知られており、その原因追求のためこれらの病態にもとずく胃の攻撃因子、防御因子の両面からのアプローチがなされている。このような中で胃粘膜における血流障害が粘膜損傷発生上重要な役割を果たしていることは1853年 Virchow が指摘して以来多数報告されている。実験的には Klemperer ら¹³⁾ は epinephrine 投与による血管彎縮により Scirafi ら²⁸⁾ はガラス粒子の血管内注入による阻血により胃潰瘍を作成し胃粘膜損傷の原因を胃の虚血に求めている。臨床的には Lucas ら¹⁵⁾ は stress 患者の胃粘膜の虚血部において潰瘍発生がみられることを内視鏡的に確認している。一方、胃液分泌と血流の関連性についても示唆されている^{3,10,12)}。本編では出血性ショックと胃粘膜損傷の関連性について述べるが、とくに臨床的に出血性ショックに伴う胃潰瘍は胃体部に好発し²²⁾、出血に続く輸血により一層病変が増悪するなど、胃局所における血流変動が粘膜損傷機序に深く関わっていると考えられる。しかしながら実際にその血流変動を胃の各部各層について系統的に追跡

することは従来の血流測定法では非常に困難であった。

著者は Rudolph ら²⁷⁾により開発された radioactive microsphere 法を多年に亘り研究手段として用い全身諸臓器の血行動態を観察してきた^{17,19,20)}が、その結果本法が各疾患における胃粘膜損傷過程を局所血行動態から解析する上で最もすぐれた方法であるとの結論に達した²¹⁾。本研究ではこの radioactive microsphere 法を用いて出血および輸血に伴う胃粘膜損傷機序を胃各部の血行動態の特異性から追跡し、その血流変動要因について考察を加えた。

実験方法

体重 2.0-3.5 kg の白色家兎46羽を用い、24時間水分のみ許可下に絶食ののち pentobarbital 25 mg/kg 静注にて全身麻酔を行い、左総頸動脈より左心室内に polyethylene catheter を挿入した。これらの家兎を脱血、返血の時期により以下の6群に分け血流測定を行った(図1)。

- I. 対照群 無処置正常家兎 (12羽) — Control
- II. 総頸動脈に挿入した catheter を通じ循環血液量の約50%にあたる 24 ml/kg 体重⁴⁾の急速脱血を行い15分後に血流測定 (8羽) — H₁
- III. 同脱血30分後に血流測定 (5羽) — H₂

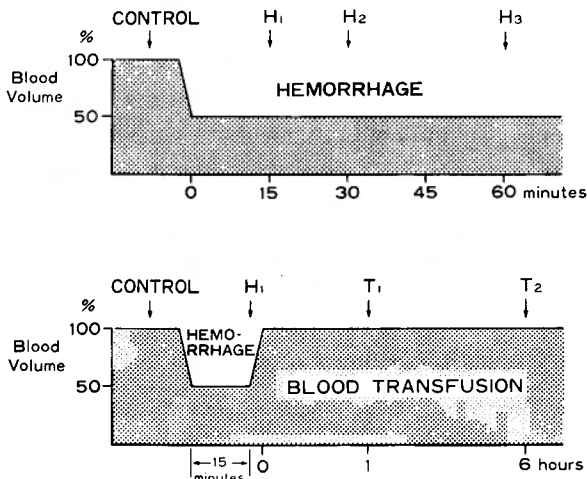


図1. 実験計画. 矢印は脱血、返血に伴う血流測定時期を示す

- IV. 同脱血60分後に血流測定 (5羽)—H₃
 V. 同脱血15分後, 脱血量と同量の返血を行い1時間後に血流測定 (8羽)—T₁
 VI. 同6時間後に血流測定 (8羽)—T₂
 血流測定方法 (図2):

Pritchard ら²⁵⁾の ¹³¹I 標識ヒト血清アルブミン (RISA) 稀釈法による心拍出量測定法と Rudolph ら²⁷⁾の radioactive microsphere 法による%心拍出量測定法を組合わせたわれわれの方法^{17,18)}により, 胃各部の単位組織あたりの血流量を求めた。

まず, 全身麻酔下に心拍出量を ¹³¹I 標識ヒト血清アルブミン (RISA) 稀釈法にて測定後, 左頸総動脈より左心室内に挿入した catheter を通じ ⁸⁵Sr で標識し

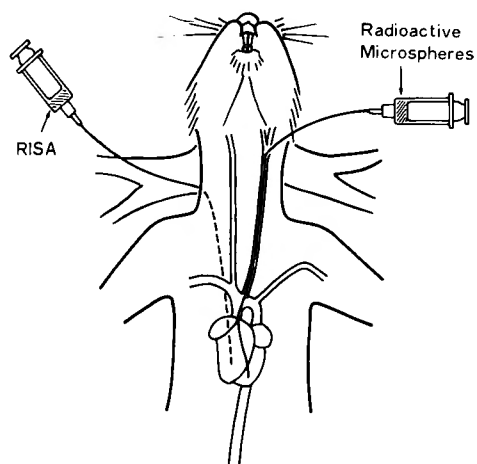


図2. Radioactive microsphere 法による血流測定

た直径 $50 \pm 10 \mu$ の radioactive microsphere (図3) 約20万個を血流を乱すことのないよう徐々に注入した。注入数分後, KCl 溶液静注にて家兎を屠殺, 開腹し, 食道, 胃および十二指腸への流入血管を結紮切離し, 食道下部, 胃, 十二指腸上部を一塊として摘出した。胃内容を吸引除去後, 直ちに10%ホルマリン液に浸し数日間固定した。固定後, 食道下部, 胃体部小彎, 胃体部大彎, 前庭部, 十二指腸各部において, ほぼ同じ大きさの組織片を取り出した(図4)。食道下部, 胃体部小彎, 胃体部大彎, 前庭部をさらに粘膜下組織を含む粘膜層(以下粘膜層)と漿膜を含む筋層(以下筋層)に分けた。十二指腸については筋層が極めて薄いため粘膜層として表わした。それぞれの組織片を試験管内に入れ well 型γ線検出器にて ⁸⁵Sr の放射能活性を測定し, 組織 1g あたりの ⁸⁵Sr 粒子の count 量と注入した ⁸⁵Sr の count 量および先に求めた RISA による心拍出量から単位組織あたりの血流量を次式によって求めた。

$$\text{血流量: ml/min} \cdot \text{g 組織} = \frac{\text{組織 1 gm 当りの count 量}}{\text{注入 count 量}} \times \text{心拍出量}$$

各時期による組織血流量は対照のそれと比較検討し Student's t-test により有意差検定を行い $P > 0.05$ を有意差なしとした。

一方, 出血輸血に伴う胃粘膜損傷機序に関与する血中 gastrin の変動について検討するため, 家兎5羽を用いて, 24時間絶食後, 1. 前値, 2. 24 ml/kg の急速脱血15分後, 3. 同30分後, 4. 同45分後, 5. 60分

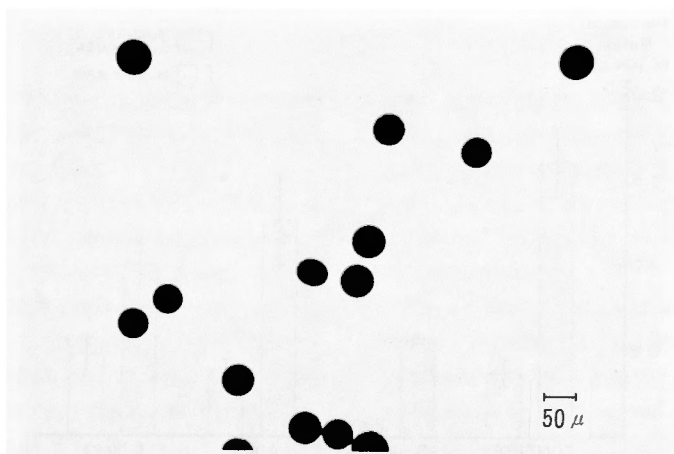


図3. Radioactive microspheres
(直径 $50 \pm 10 \mu$, ⁸⁵Sr)

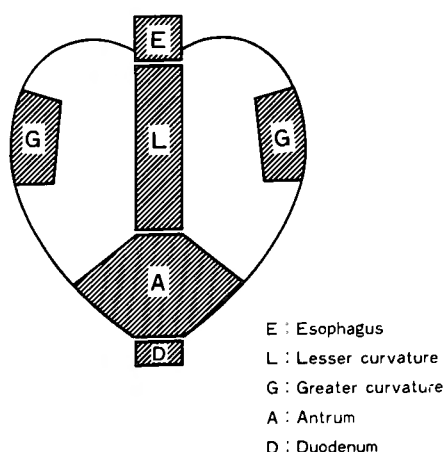


図4. 胃における血流測定部位

後, 6. 75分後, 7. 90分後, 8. 105分後, 9. 120分後, また他の5羽については, 1. 前値, 2. 24 ml/kg の急速脱血15分後, 3. 同脱血後, 同量返血を行い1時間後, 4. 同6時間後の各時期に採血を行い市販 kit による radioimmunoassay にて血中ガストリン値を測定した.

成 績

表1は, 各群における胃各部の組織血流量, および対照に対する血流量率, 有意差検定を示す. 図5, 図6~10はこれを図示したものである. さらに図13, 14に血中ガストリン値の変動を示す.

対照群における心拍出量は, 22.15 ± 0.31 ml/100 gm 体重/min (平均値 \pm SEM) であった.

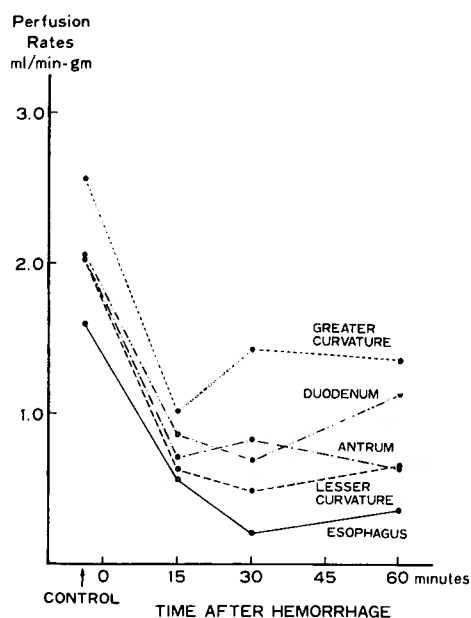


図5. 脱血後の胃各部粘膜血流量の変化

脱血15分後 (II₁)

脱血15分後, 心拍出量は, 12.00 ± 0.65 ml/100 gm 体重/min すなわち正常の54.1%にまで低下した. この時期には胃粘膜は全体に蒼白色を呈したが, 肉眼的に明らかな損傷を思わせる所見はみられなかった. 胃粘膜血流量は各部位とも著明な低下を来し, 食道の粘膜血流量は正常の35.4%, 胃体部小彎では30.5%, 胃体部大彎では32.9%, 前庭部では34.8%, 十二指腸では41.9%を示した. 筋層の血流量も同様に著明な低下を

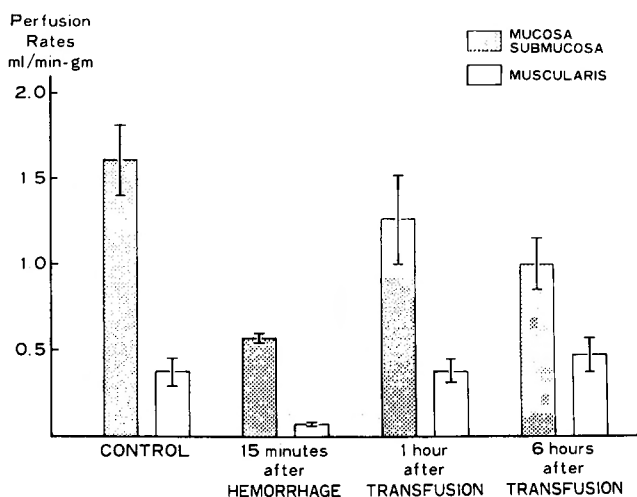


図6. 脱血, 返血に伴う食道粘膜層 (粘膜下組織を含む), 筋層の血流量

表1 対照群, 脱血, 返血群における胃各部粘膜層および筋層の単位組織当りの血流量 ml/min・g 組織, mean±SEM, および対照群に対する血流量率, 対照群に対する有意差検定.

			CONTROL	HEMORRHAGE			POST TRANSFUSION	
				15 minutes(H1)	30 minutes(H2)	60 minutes(H3)	1 hour (T1)	6 hours (T2)
Esophagus	mucosa	1.61 ±0. 21	0. 57 ±0. 025	0. 21 ±0. 016	0. 37 ±0. 083	1. 27±0. 26	1. 00±0. 15	
			35. 4%	13. 0%	22. 9%	78. 8%	62. 1%	
			P <0. 005	P <0. 001	P <0. 005	N.S.	N.S.	
	muscularis	0. 38 ±0. 08	0. 077 ±0. 0042	0. 088±0. 010	0. 079 ±0. 020	0. 38±0. 064	0. 48±0. 10	
			20. 2%	23. 1%	20. 7%	100. 0%	126. 3%	
			P <0. 01	P <0. 001	P <0. 001	N.S.	N.S.	
Lesser Curvature	mucosa	2. 06 ±0. 35	0. 63 ±0. 039	0. 47 ±0. 018	0. 67 ±0. 19	4. 16±0. 29	2. 90 ±0. 15	
			30. 5%	22. 8%	32. 5%	201. 9%	140. 7%	
			P <0. 01	P <0. 02	P <0. 05	P <0. 001	N.S.	
	muscularis	0. 27 ±0. 06	0. 055 ±0. 026	0. 010 ±0. 0047	0. 060 ±0. 027	0. 30 ±0. 090	0. 18 ±0. 034	
			20. 3%	3. 7%	22. 2%	111. 1%	66. 6%	
			P <0. 02	P <0. 02	P <0. 05	N.S.	N.S.	
Greater Curvature	mucosa	3. 11 ±0. 24	1. 02 ±0. 15	1. 44 ±0. 10	1. 37 ±0. 19	4. 59 ±0. 52	2. 43 ±0. 29	
			32. 9%	46. 3%	44. 0%	147. 5%	78. 1%	
			P <0. 001	P <0. 001	P <0. 001	P <0. 02	N.S.	
	muscularis	0. 26 ±0. 05	0. 052 ±0. 015	0. 021 ±0. 0049	0. 024 ±0. 0038	0. 15 ±0. 045	0. 11 ±0. 023	
			20. 0%	8. 0%	9. 2%	57. 6%	42. 3%	
			P <0. 01	P <0. 01	P <0. 02	N.S.	P <0. 05	
Antrum	mucosa	2. 04 ±0. 32	0. 71 ±0. 011	0. 83 ±0. 25	0. 63 ±0. 026	2. 50 ±0. 11	2. 89 ±0. 53	
			34. 8%	40. 6%	30. 8%	122. 5%	141. 6%	
			P <0. 01	P <0. 05	P <0. 02	N.S.	N.S.	
	muscularis	0. 34 ±0. 08	0. 072 ±0. 002	0. 063 ±0. 028	0. 064 ±0. 021	0. 27 ±0. 11	0. 11 ±0. 037	
			21. 1%	18. 5%	18. 8%	79. 4%	32. 3%	
			P <0. 02	P <0. 05	P <0. 05	N.S.	P <0. 05	
Duodenum mucosa		2. 05 ±0. 25	0. 86 ±0. 012	0. 70 ±0. 13	1. 14 ±0. 18	2. 11 ±0. 25	1. 48 ±0. 25	
			41. 9%	34. 1%	55. 6%	102. 9%	72. 1%	
			P <0. 005	P <0. 01	P <0. 05	N.S.	N.S.	

来し,食道では正常の20.2%に,胃体部小彎では20.3%,胃体部大彎では20.0%,前庭部では21.1%であった.

脱血30—60分後 (H₂, H₃):

脱血30分後の心拍出量は 13.26±0.97 ml/100 gm 体重/min (正常の59.9%), 60分後は 12.00±1.65 ml/100 gm 体重/min (正常の54.2%)であった. 脱血30分後, 60分後, 各部粘膜血流量は多少の変動はあるものの依然低値を示した. 食道における30分後, 60分後の粘膜血流量は正常の13.0%, 22.9%, 胃体部小彎においては22.8%, 32.5%, 胃体部大彎では46.3%, 44.0%, 前庭部では40.6%, 30.8%, 十二指腸では34.1%, 55.6%であった. 60分後, 粘膜面は全体に蒼白で所々に白い spot がみられたが, 明らかな出血,

糜爛, 潰瘍などはみられなかった. 各部筋層においても, この時期には著明な血流低下を来し, 食道における30分後, 60分後の筋層血流量は23.1%, 20.7%, 胃体部小彎3.7%, 22.2%, 胃体部大彎8.0%, 9.2%, 前庭部18.5%, 18.8%であった.

返血1時間後 (T₁):

返血1時間後の心拍出量は 20.20±2.50 ml/100 g 体重/min (正常の91.2%) で正常値との間に有意差はみとめられなかった. この時期になると直径0.5~2mmの無数の出血を伴った erosion が胃体部粘膜全体にみとめられた(図11, 12). 胃体部の粘膜血流量は著明に増加し, 胃体部小彎では正常の201.9%, 胃体部大彎では147.5%を示した. また食道では78.8%, 前庭部で

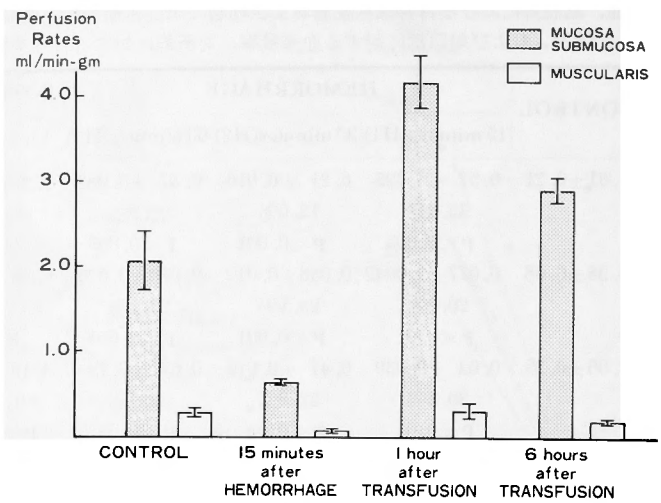


図7. 脱血，返血に伴う胃体部小彎粘膜層，筋層の血流量

は122.5%，十二指腸は102.9%であった．これに対して筋層における血流量の変動は，食道が100.0%，胃体部小彎111.1%，胃体部大彎57.6%，前庭部79.4%であり，いずれの部位の血流量も正常値との間に有意差はみとめられなかった．

返血6時間後 (T₂):
返血6時間後の心拍出量は 21.00±2.21 ml/100 mg 体重/min でほぼ正常値を示した．胃体部における無数の erosion はなお存在したが，すでに出血は止っていた．胃体部小彎における粘膜血流量は140.7%に、

胃体部大彎の粘膜血流量は78.1%に回復した．これに対して前庭部粘膜血流量は141.6%を示したが，正常値との間に有意差はみとめられなかった．食道における粘膜血流量は62.1%，十二指腸は72.1%であったが有意な低下ではなかった．筋層の血流量は，食道は126.3%，胃体部小彎66.6%で有意差はみられなかった．胃体部大彎は42.3%，前庭部は32.3%であった．

脱血に伴う血中ガストリン値を測定すると図13に示すごとく前値 55.0±12.0 pg/ml，脱血15分後 50.0

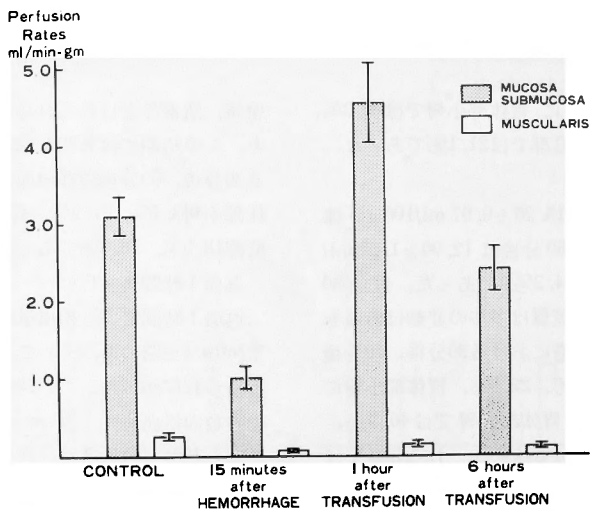


図8. 脱血，返血に伴う胃体部大彎粘膜層，筋層の血流量

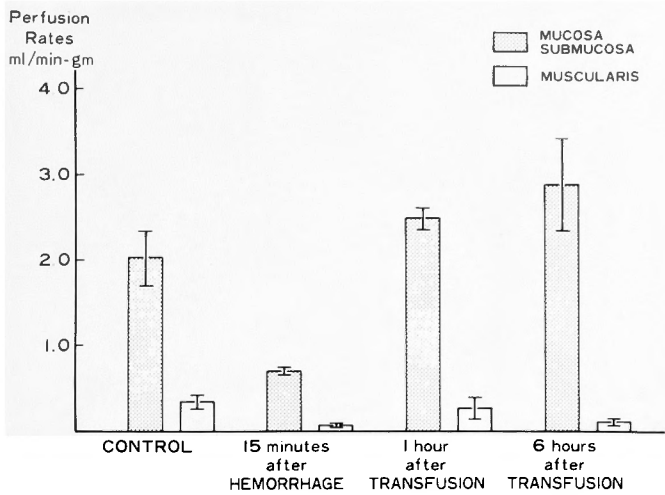


図9. 脱血、返血に伴う前庭部粘膜層、筋層の血流量

± 10.0 pg/ml, 30分後 41.0 ± 10.0 pg/ml, 45分後 45.0 ± 11.0 pg/ml, 60分後 39.0 ± 6.0 pg/ml, 75分後 62.2 ± 14.0 pg/ml, 90分後 95.2 ± 20.0 pg/ml, 105分後 71.6 ± 2.0 pg/ml, 120分後 62.6 ± 26.0 pg/ml を示し、いずれも前値との間に有意差はみられなかったが75分後以後にガストリン値の上昇する傾向がみとめられた。

脱血返血に伴う血中ガストリン値は図14の如くて、前値 50.0 ± 10.0 pg/ml, 脱血後 44.7 ± 10.0 pg/ml, 返血1時間後 51.7 ± 12.0 pg/ml, 6時間後 55.6 ± 14.0 pg/ml で、脱血により低下傾向を示したガストリン値は返血により上昇傾向を示したが、有意な変化ではなかった。

考 察

胃粘膜損傷機序に血行障害が重要な原因となっていることはよく知られているが胃における血流量を部位別に測定し、そのひずみから病態を解析することは従来の血流測定法では極めて困難な問題であった。

胃粘膜血流測定法としては従来より aminopyrin や放射性同位元素を用いたクリアランス法^{5,10,26)}、最近では水素ガスクリアランス法などが用いられているが、クリアランス法では胃粘膜面の状態および胃液分泌によりクリアランスそのものが影響を受け、正確な血行動態を表わし得ないことが指摘されている^{1,2,5)}。

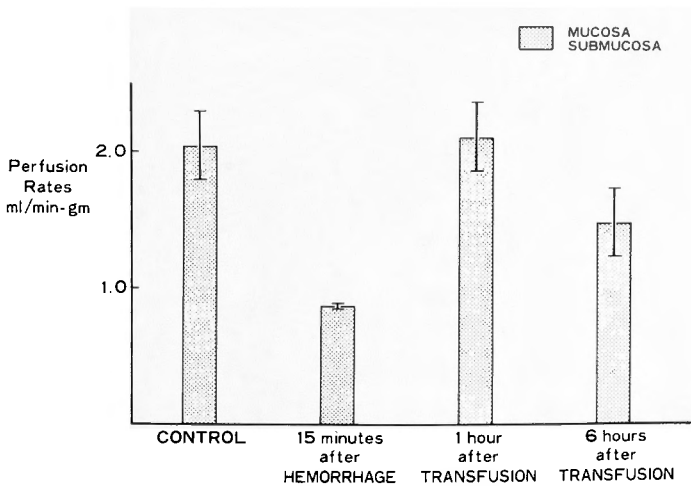


図10. 脱血、返血に伴う十二指腸粘膜層の血流量

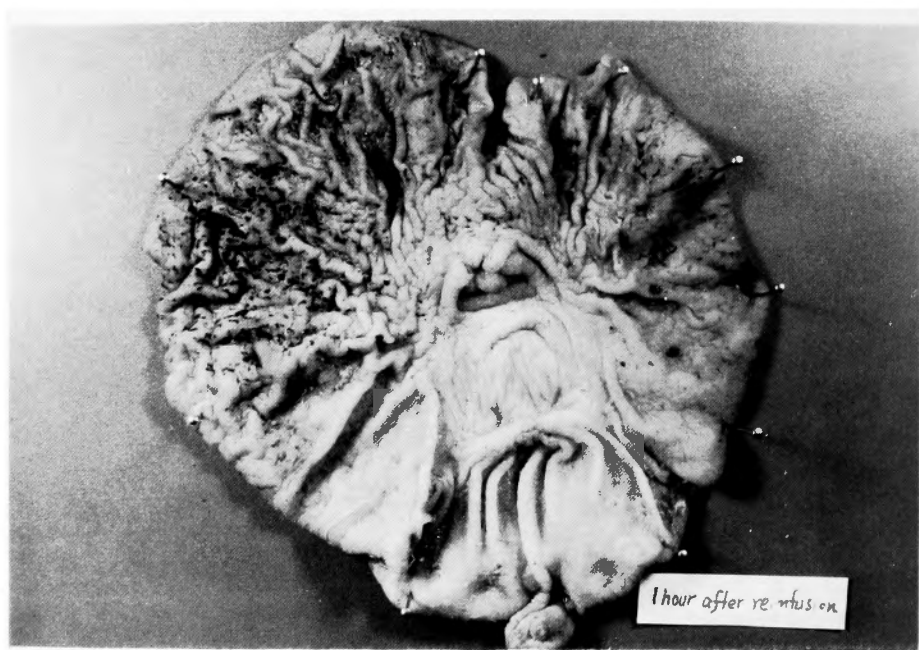


図11. 返血1時間後の胃粘膜の肉眼的所見

一方、本実験に用いた radioactive microsphere 法は組織内に放射性物質が残留することから動物実験にしか用い得ないくらいはあるが、生理的条件下に胃の各部、各層の単位組織あたりの血流量をかなり正確に表

わしうる点で非常にすぐれた方法である。その際使用する radioactive microsphere の大きさが問題となるが、Archibald ら⁷⁾は正常犬を用いた実験においては犬の胃の粘膜層+粘膜下組織の血流量は 10μ 、 20μ 両粒

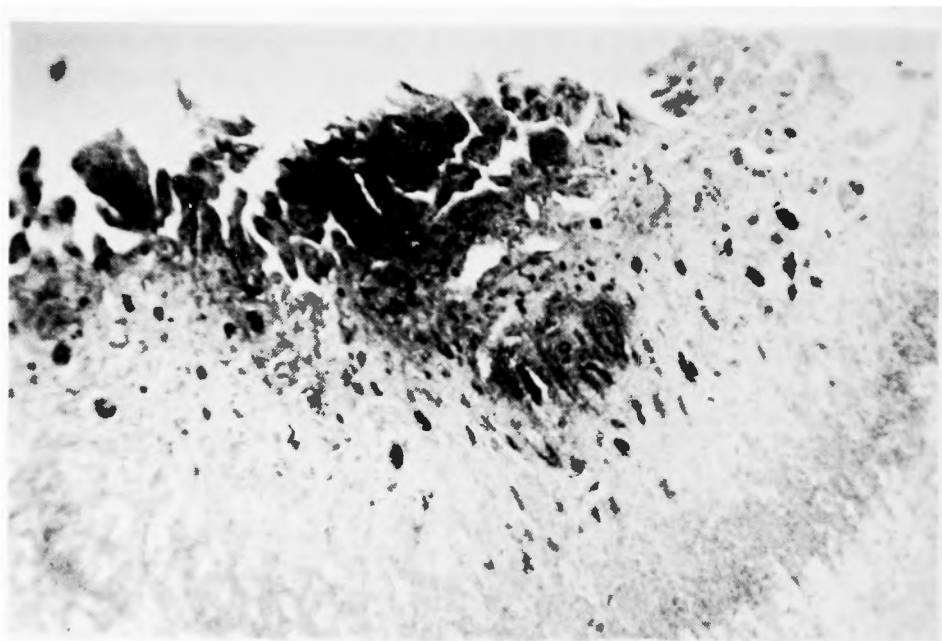


図12. 返血1時間後の胃粘膜壊爛部の組織学的所見

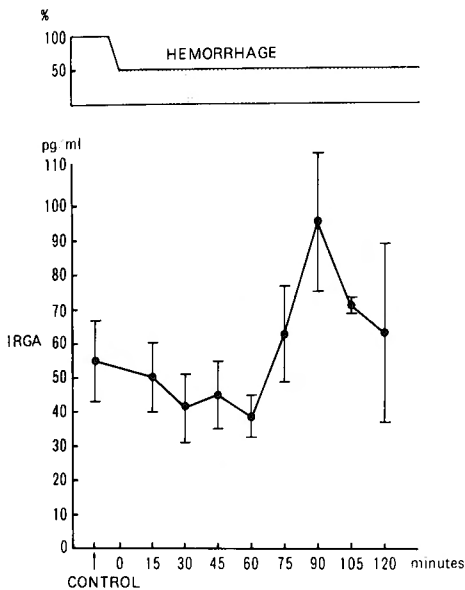


図13. 脱血後の血中ガストリン値の変動

子間で差がないことを指摘し、Grim ら⁸⁾は正常犬の小腸において 12μ , 20μ , 43μ 各粒子間に血流量の差をみとめていない。われわれは^{18,21)}、正常家兎に 15μ , 50μ , 2種類の radioactive microsphere を用い胃血流を測定した結果、粘膜層+粘膜下組織および筋層では粒子の大きさによる血流量の差はみとめられなかった。この際 50μ 粒子がすべて胃内に捕捉されることが、すなわち胃壁内に直径 50μ 以上の A-V shunt の存在しないことが必要である。われわれは¹⁸⁾正常家兎を用い 15μ および 50μ の radioactive microsphere を胃への流入動脈内に注入したが、両粒子とも肝、腎あるいは末梢血中にはみとめられず胃壁内に捕捉された。さらに上腸間膜静脈から門脈血中に注入した 50μ 粒子はすべて肝で捕捉された。Neutze ら²⁰⁾も家兎においては 50μ 粒子は全身循環に全く影響を及ぼすことなく、ほぼ100%の粒子が各臓器に捕捉されることを確認している。Energy peak の異なる 15μ , 50μ 2種類の粒子を家兎に用い胃壁内 shunt 血流量を測定すると²¹⁾、肝硬変家兎、門脈遮断家兎などでは胃粘膜下組織中に直径 $15-50\mu$ の大きさの shunt を通る shunt 血流がみられるが 50μ 以上の大きさの shunt はみとめられず、正常家兎では胃壁内に 15μ 以上の大きさの shunt はみとめられない。さらに Kaihara ら¹¹⁾は、犬における出血性 shock においては 50μ 以上の shunt がみられないと述べている。これらの結果よりみて、

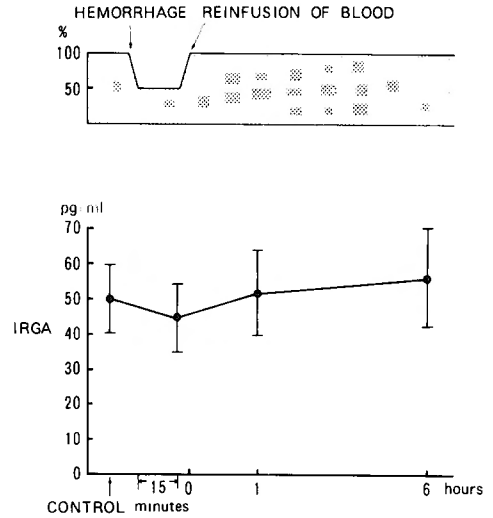


図14 脱血、返血に伴う血中ガストリン値の変動

本法に用いた 50μ 粒子による胃壁の血流量は粘膜下組織における直径 50μ 以下の shunt を通る shunt 血流量および有効血流量を含めた血流量を表わしているが、他の測定法による血流量ともよく相関する²⁾ことから考えて、かなり正確に組織血行動態を反映していると考えられる。

本実験において、循環血液量の約50%の脱血により15分後、心拍出量は control の約50%に低下したが、食道、胃体部、前庭部、十二指腸各部の粘膜血流量の低下は、さらに著しく control の30-41%まで低下した。脱血後の粘膜血流量の低下率には、とくに部位による差はみとめられなかった。脱血30-60分後、胃各部における粘膜血流量は control に較べるといずれの部位も著明な低下状態を示したが、部位間に有意な血流量の差はみられなかった。このような脱血による胃粘膜血流量の著明な低下は心拍出量の低下に加え、脱血にもとづくストレスによる血中カテコールアミン³⁰⁾や視床下部を介する交感神経の興奮による細動脈の収縮⁹⁾などが血流に反映されていると考えられる。

本実験においては、著明な胃粘膜の血流低下にもかかわらず出血性ショックによる粘膜損傷は、胃底部を含め胃体部に局限していた。このことは、出血輸血に伴う胃体部の急激な血流変動にもよるが、それ以上に、他の部位に比し、とりわけ胃体部が虚血に対してより脆弱であることを示している。

Menguy と Master²³⁾は出血性ショックに伴う胃粘膜の組織壊死の主因を、胃体部におけるエネルギー代

謝の低下にあるとしている。すなわち adenylate pool の dephosphorylation は前庭部に比べ、胃体部において著明にみとめられるため、同程度の組織血流量の低下に対して胃体部は前庭部に比べより energy の損失が大きく、その結果、粘膜損傷を起しやすいと考えられる。一方 Skillman ら²⁹⁾は、胃粘膜が虚血に陥いると粘膜における H^+ の透過性が高まり back diffusion が起り粘膜損傷が惹起されると述べている。その際、 HCl 分泌領域がより影響を受けやすいことは容易に想像される。このように出血性ショックに際して胃粘膜が虚血に陥いると、胃体部では粘膜の血流低下からエネルギー代謝の低下、 H^+ back diffusion などにより防御機構は容易に障害される。攻撃因子については、本実験では胃液量を測定していないが、少くともショック前後を通じて多少の酸は存在すると考えられ、これが防御因子の著明に低下した粘膜に対して攻撃することは十分考えられる。脱血後、同量の返血を行って1時間後、粘膜血流量は著明に増加するとともに胃体部の粘膜面には erosion がみられ同部より顕著な出血がみられた。返血による著明な血流量の増加が虚血に基づく防御因子の低下により障害された胃体部粘膜から出血をもたらすものと考えられた。返血後の粘膜血流上昇機序として、Slater ら³⁰⁾は自律神経系の急激な緊張緩和の影響を Womack³³⁾は A-V shunt の関与を指摘している。Womack によると胃体部における shunt 網は前庭部や十二指腸にくらべはるかに密であり少しの粘膜損傷でも出血が起りやすいとしている。とくに胃底部は他の部位に比べ単位組織あたりの血流量も多く、開きうる shunt そのものも多いことはわれわれの shunt を測定した実験¹⁸⁾からも明らかであり、同部は易出血性になりうると考えられる。返血1時間後、胃体部では著明な血流増加を来したのに対し、食道、前庭部、十二指腸の血流量は正常以上に増加することはなかった。6時間後には胃体部の出血量も正常近くまで回復し出血も止ったが、粘膜面には無数の erosion が残存した。

出血性 shock に続くこのような一連の変化は非常に特徴的な経過を辿っているが、Harjola と Sivula⁹⁾は家兎を用い生体下に胃粘膜を観察し同様の所見を得ている。彼等は出血性ショックによる胃粘膜の虚血および返血による粘膜出血の過程を血管彎縮およびそれに続く粘膜の毛細血管透過性亢進による反応性の発赤、浮腫、粘膜損傷によるとした。

Goodman と Osborne⁷⁾はブタによる出血性ショック

クのモデルを作成し、粘膜虚血から erosion に至る過程において同様の所見を観察している。一方、Lucas ら¹⁰⁾は臨床的に、ショック、重症外傷、敗血症において、出血に至る胃の粘膜の一連の変化を内視鏡により追跡しているが、それによると、まずショックがおけると胃体部に限局して蒼白な点や発赤が多数あらわれ、24時間後これらの点は糜爛となり、さらに48時間後には糜爛は少し深さを増し、時間の経過とともに病変部位は胃体部から胃体部と前庭部の境界あたりにのびていくとしている。Kunzman¹⁴⁾はいわゆるストレス潰瘍においては出血斑が次第に深くなり潰瘍に移行し出血性病変となると述べている。

このように出血性 shock においては胃体部において粘膜虚血にもとづくエネルギー代謝の低下²³⁾、 H^+ back diffusion²⁹⁾ が起り粘膜損傷に発展するが、その結果毛細血管の破壊や透過性の亢進が起り、ここに急速な輸血を行うと同部において著明な血流増加とともに大量の出血がもたらされるものと考えられる。

このような出血性ショックに伴う主として胃体部に限局した多発性で浅い粘膜損傷はストレス潰瘍として分類され、深く孤立性で主として前庭部～十二指腸にみられるいわゆる消化性潰瘍とは明瞭に区別される²²⁾。

一方、出血性ショックに伴うガストリン動態を観察してみると、家兎においては脱血後、血中ガストリン値は徐々に低下傾向を示したが、脱血90分、105分後には却って上昇し、その後再び低下傾向を示した。一方、脱血後返血を行うと、脱血により低下したガストリン値は返血1時間後には回復傾向を示し6時間後には上昇傾向を示した。

Terry ら³¹⁾はイスを用いた脱血実験において経時的に血中ガストリン値を測定し、血中へのガストリン流出は時間の経過とともに低下し返血によりガストリン流出が上昇することを観察して、前庭部の血流障害によるガストリン流出障害および血流回復による血中へのガストリン流出を示唆している。本実験の脱血、返血に伴う血中ガストリン値の pattern をみる限りにおいては、同時期における胃前庭部の粘膜血流動態とよく一致した。

脱血後90分をすぎるとむしろ血中ガストリン値は上昇するが、これは前庭部における血流量そのものは上昇しないことから長時間の虚血による組織破壊にもとづくガストリンの血中への逸脱によるものと考えられる。Goodman ら⁷⁾は出血性ショックにおける胃潰瘍発生機転に胃酸分泌の上昇を否定し、粘膜における防御因

子の低下の重要性を主張している。しかし Tobe ら³²⁾ はラットで実験的に水浸拘束潰瘍を作成し、電顕を用い胃粘膜の内分泌細胞、外分泌細胞を検索した結果、ストレスを加えられたラット胃ではG細胞をはじめとする内分泌細胞も主細胞、壁細胞の外分泌細胞も機能亢進状態を呈しているとしており、今回の実験結果と併せ考えると、ストレスが長びくと血流障害に基因する防御因子の低下とともにガストリンを介する機序の関与も全く否定は出来ないと思われた。

一連の実験を通じ筋層の血流量は、全層(粘膜層+筋層)の血流量の10%に満たす、さらに出血、輸血を通じて筋層の血流量の動態は粘膜層の血流動態とほぼ平行関係にあることから、筋層の血流量が粘膜層の血流量を調節しているとは考えられず粘膜血流量に対する筋層血流動態の意義は明らかではなかった。

結 語

家兎を用い、体重の約50%の急速脱血および返血に伴う胃の血行動態を radioactive microsphere 法を用い経時的に観察した。脱血15分後、食道をはじめ胃体部、前庭部、十二指腸は著明な粘膜血流量の減少を来し、脱血30-60分後まで同様の血流量減少が持続したが、粘膜面に明らかな糜爛、潰瘍はみられなかった。脱血15分後に返血を行うと、返血1時間後、胃体部粘膜では著明な血流量の増加とともに糜爛から出血がみとめられた。返血6時間後、胃体部粘膜の血流量は回復傾向を示した。

血中ガストリン値は脱血後低下したが、徐々に回復し、脱血90分後にはむしろ増加傾向を示した。脱血後返血を行うと、脱血により低下したガストリン値は1時間後には回復し、6時間後には増加傾向を示した。

以上より急速脱血返血に伴う胃粘膜損傷機序として脱血による胃体部粘膜の虚血にもとづく粘膜の脆弱化とともに返血後の胃体部粘膜を中心とした著明な血流上昇が考えられるが、これにガストリンを介する機序の関与も示唆された。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師戸部隆吉教授に深甚の謝意を表します。また終始、御指導、御鞭撻を戴きました鈴木 敏助教授に深謝致します。

文 献

- 1) Archibald LH, Moody FG, Simons MA: Measurement of gastric blood flow with radioactive microspheres. *J Appl Physiol* **38**: 1051-1056, 1975.
- 2) Archibald LH, Moody FG, Simons MA: Comparison of gastric mucosal blood flow as determined by aminopyrine clearance and γ -labeled microspheres. *Gastroenterology* **69**: 630-635, 1975.
- 3) Bell PRF, Battersby C, Harper AM: Gastric mucosal blood flow in the dog measured by clearance of krypton 85. *Br J Surg* **54**: 1003-1007, 1967.
- 4) Chalmers JP, Korner PI, White SW: Effects of hemorrhage in the anesthetized rabbit. *J Physiol* **189**: 367-391, 1967.
- 5) Cheung LY, Reese RS, Moody FG: Direct effect of endotoxin on the gastric mucosal microcirculation and electrical gradient. *Surgery* **79**: 564-568, 1976.
- 6) French JD, Porter RW, et al: Gastrointestinal hemorrhage and ulceration with intracranial lesion. *Surgery* **32**: 395-407, 1952.
- 7) Goodman AA, Osborne MP: An experimental model and clinical definition of stress ulceration. *Surg Gynecol Obstet* **134**: 563-571, 1972.
- 8) Grim E, Lindseth E: Distribution of blood flow to the tissues of the small intestine of the dog. *Univ Minn Med Bull* **30**: 138-145, 1958.
- 9) Harjola PT, Sivula A: Gastric ulceration following experimentally induced hypoxia and hemorrhagic shock: In vivo study of pathogenesis in rabbits. *Ann Surg* **163**: 21-28, 1966.
- 10) Jacobson ED, Linford RH, Grossman MI: Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technique. *J Clin Invest* **45**: 1-13, 1966.
- 11) Kaihara S, Rutherford RB, et al: Distribution of cardiac output in experimental hemorrhagic shock in dogs. *J Appl Physiol* **27**: 218-222, 1969.
- 12) 川村 功: 胃局所粘膜血流に関する研究—胃体部と幽門前庭部の比較。日消誌 **72**: 846-857, 1975.
- 13) Klemperer P, Penner A, Bernheim AI: Gastrointestinal manifestations of shock. *Am J Dig Dis* **7**: 410-414, 1940.
- 14) Kunzman J: Management of bleeding stress ulcers. *Am J Surg* **119**: 637-639, 1970.
- 15) Lucas CE, Sugawa C, et al: Therapeutic implications of disturbed gastric physiology in patients with stress ulcerations. *Am J Surg* **123**: 25-34, 1972.
- 16) Lucas CE, Sugawa C, et al: Natural history and surgical dilemma of "stress" gastric bleeding. *Arch Surg* **102**: 266-273, 1971.
- 17) Manabe T, Suzuki T, Honjo I: Role of the pancreas in organ blood flow during shock. *Surg Gynecol Obstet* **146**: 577-582, 1978.
- 18) Manabe T, Suzuki T, Honjo I: Changes of gastric blood flow in experimentally induced cirrhosis

- of the liver. *Surg Gynecol Obstet* **147**: 753-757, 1978.
- 19) 真辺忠夫, 鈴木 敏, 本庄一夫: 肝部分壊死における諸臓器血流変動. *日消外会誌* **8**: 466-471, 1975.
- 20) 真辺忠夫, 鈴木 敏, 本庄一夫: ショック時の諸臓器血流変動における脾の関与について, *脈管学* **16**: 183-192, 1976.
- 21) 真辺忠夫, 鈴木 敏, 本庄一夫: 肝硬変症時の胃潰瘍発生機序—胃血行動態面よりの検討. *日消誌* **74**: 40-51, 1977.
- 22) 真辺忠夫, 戸部隆吉: 術後のストレス潰瘍, ピラ性胃炎, *外科治療* **45**: 527-534, 1981.
- 23) Menguy R, Masters YF: Mechanism of stress ulcer. II Differences between the antrum, corpus, and fundus with respect to the effects of complete ischemia on gastric energy metabolism. *Gastroenterology* **66**: 509-519, 1971.
- 24) Neutze JM, Wyler F, Rudolph AM: Changes in distribution of cardiac output after hemorrhage in rabbits. *Am J Physiol* **215**: 857-864, 1968.
- 25) Pritchard WH, MacIntyre WJ, et al: The determination of cardiac output by the dilution method without arterial sampling. *J Lab Clin Med* **46**: 939-940, 1955.
- 26) Rudick J, Werther JL, et al: Mucosal blood flow in canine antral and fundic pouches. *Gastroenterology* **60**: 263-271, 1971.
- 27) Rudolph AM, Heyman MA: The circulation of the fetus in utero: Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res* **21**: 163-184, 1967.
- 28) Seirafi R, Janson SV: The vascular component in the causal genesis of peptic ulcer. *Surg Forum* **11**: 330-332, 1960.
- 29) Skillman JJ, Gould SA, et al: The gastric mucosal barrier: Clinical and experimental studies in critically ill and normal man, and in the rabbit. *Ann Surg* **172**: 564-584, 1970.
- 30) Slater GI, Vladeck BC, et al: Sequential changes in distribution of cardiac output in hemorrhagic shock. *Surgery* **73**: 714-722, 1973.
- 31) Terry RB, Turner MD: Effect of acute hemorrhage on gastrin secretion rate and blood levels of gastrin and insulin in normal dogs and in dogs after vagotomy. *Surg Gynecol Obstet* **142**: 353-356, 1976.
- 32) Tobe T, Yamaguchi T, et al: Experimental study, etiology, pathophysiology and treatment of stress ulcer. Abstract 27th Congress of Societe Internationale de Chirurgie. 1977.
- 33) Womack NA: Blood flow through the stomach and duodenum: Clinical aspects. *Am J Smg* **117**: 771-780, 1969.